

Indications thérapeutiques dans la leucémie lymphoïde chronique

Traiter les formes actives de la maladie

XAVIER TROUSSARD

Laboratoire
d'hématologie,
hôpital de la
Côte de Nacre,
CHU de Caen,
Caen, France.
[troussard-x
@chu-caen.fr](mailto:troussard-x@chu-caen.fr)

L'auteur déclare
des liens d'intérêts
avec Gilead,
Janssen, Roche.

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la plus fréquente des leucémies dans les pays de l'Ouest, alors qu'elle est rare en Asie. Avec environ 4500 nouveaux cas incidents en 2012, elle représente en France environ 1 % de l'ensemble des cancers incidents, et atteint de façon préférentielle l'homme (56,5 %) ; l'âge médian des patients lors du diagnostic est de 72 ans. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale (4,8/100 000 personnes/années [PA] chez l'homme, 2,2/100 000 PA chez la femme) augmente régulièrement avec l'âge.¹ La survie nette à 5 ans a augmenté de 77 % sur la période 1989-1993 à 85 % sur la période 2005-2010.² La LLC se définit par la présence de plus de 5 G/L de lymphocytes B clonaux, alors que la lymphocytose B monoclonale correspond à moins de 5 G/L de lymphocytes B clonaux en absence de signe clinique de syndrome lympho-prolifératif.

L'évolution de la LLC est très hétérogène ; certains patients ont une évolution indolente avec une survie globale identique à des patients du même âge indemnes de la maladie, d'autres ont une évolution rapidement progressive avec le besoin d'un traitement pour contrôler la maladie. Le traitement est indiqué dans les formes actives de la maladie : les stades A et B progressifs et le stade C de la classification de Binet.^{3,4} Les critères de maladie active sont présentés dans le [tableau 1](#).

Dans cet article, nous envisagerons le traitement de la LLC en première ligne et celui des patients en rechute ou réfractaires (R/R), avec ou sans inactivation de *TP53* : présence d'une délétion 17p et/ou mutations du gène *TP53* (17p13.1). Nous discuterons la place de l'immuno-chimiothérapie, notamment le choix de l'anticorps monoclonal anti-CD20 : rituximab, ofatumumab ou obinutuzumab et des inhibiteurs du BCR (*B-cell receptor*), en nous limitant aux médicaments qui ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) : les inhibiteurs de la *Bruton's tyrosine kinase* (BTK) avec l'ibrutinib et les inhibiteurs de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-delta avec l'idélalisib ([tableau 2](#)). Compte tenu de son impact, la recherche d'une inactivation de *TP53* doit être réalisée avant chaque ligne thérapeutique, sa présence modifiant la stratégie. Identifiée chez 8 à 15 %

des patients en première ligne, sa fréquence augmente à 35-50 % chez les patients avec une LLC en rechute ou réfractaires.⁵

Traitement de première ligne

Patients sans inactivation de *TP53* (absence de del17p13.1 et de mutations de *TP53*)

Les traitements proposés ont des profils de tolérance et des efficacités différentes. Les indications varient en fonction de l'état général du patient. Les patients « *fit* » sont les patients en bon état général, ils sont définis par un indice de comorbidité mesuré sur la CIRS (*cumulative illness rating scale*) inférieur à 6 et/ou une clairance de la créatinine supérieure à 70 mL/min.⁶ Les patients « *unfit* », non éligibles à un traitement par la fludarabine, sont souvent définis par un CIRS supérieur à 6 et/ou un débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 30 et 69 mL/min (selon la formule de Cockcroft et Gault).

PATIENTS « *FIT* » ÉLIGIBLES À UN TRAITEMENT PAR LA FLUDARABINE

L'immuno-chimiothérapie associant fludarabine, cyclophosphamide et rituximab est le traitement de référence

L'essai randomisé CLL8 a comparé chez des patients jeunes (âge médian : 61 ans [30-81]), 6 cycles de fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (FC-R) à 6 cycles de fludarabine-cyclophosphamide (FC). En France, il est habituel de donner la fludarabine et le cyclophosphamide, non par voie intraveineuse (IV) mais *per os*.

• L'association FC-R est supérieure à l'association FC. La survie sans progression, objectif principal de l'étude, est de 51,8 mois dans le bras FC-R et de 32,8 mois dans le bras FC. La survie globale est meilleure dans le bras FC-R, avec un risque de décès réduit de 33 %. L'avantage de survie sans progression et de survie globale est cependant associé à une toxicité augmentée, avec 34 % de neutropénies et 25 % d'infections de grades 3-4.⁷ Après un suivi plus long (5,9 ans), la supériorité de l'association FC-R est confirmée, avec une médiane de survie sans

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

CRITÈRES DE MALADIE ACTIVE DANS LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

- a) Atteinte médullaire progressive, avec développement ou aggravation d'une anémie et/ou d'une thrombopénie.
- b) Splénomégalie massive de 6 cm au-dessous de la marge costale ou augmentant de taille progressivement ou symptomatique.
- c) Adénopathies de grande taille d'au moins 10 cm dans le plus long diamètre, ou augmentant de taille progressivement, ou symptomatiques.
- d) Lymphocytose progressive avec augmentation de plus 50 % sur une période de 2 mois ou un temps de doublement des lymphocytes < 6 mois. Chez les patients dont la lymphocytose est < 30 G/L, le temps de doublement ne peut pas être utilisé seul comme critère de traitement.
- e) Anémie et/ou thrombopénie immune répondant insuffisamment aux corticostéroïdes ou autres traitements usuels.
- f) Signes généraux en rapport avec la maladie : perte de poids de 10 % ou plus non volontaire dans les 6 mois précédents, asthénie significative (ECOG PS $\geq$ 2 ; incapacité à travailler ou effectuer les activités usuelles), fièvre de plus de 38 °C durant 2 semaines ou plus sans signe d'infection, sueurs nocturnes d'une durée de plus de 1 mois sans signe d'infection.

Tableau 1. ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group performance status. D'après la réf. 3.

PRINCIPALES ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES PRESCRITES DANS LE TRAITEMENT DE LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

FC-R	Fludarabine : 40 mg/m ² <i>per os</i> ou 25 mg/m ² intraveineux de J1 à J3 Cyclophosphamide : 250 mg/m ² <i>per os</i> ou intraveineux (même dose) de J1 à J3 Rituximab 375 mg/m ² intraveineux J0 au premier cycle puis 500 mg/m ² J1
B-R	Bendamustine 90 mg/m ² J1 et J2 Rituximab 375 mg/m ² intraveineux J0 au premier cycle puis 500 mg/m ² J1
Obinutuzumab (en association au chlorambucil)	1 000 mg J1, J8, J15 premier cycle puis J1 pour les cycles 2-6
Ofatumumab (en association au chlorambucil)	Intraveineux à la dose de 300 mg J1 du cycle 1, 1 000 mg à J8 du cycle 1 puis 1 000 mg J1 les cycles suivants
Ibrutinib	420 mg <i>per os</i> par jour en continu
Idélalisib plus rituximab	150 mg matin et soir <i>per os</i> en continu

Tableau 2.

progression de 56,8 mois et de survie globale non atteinte dans le bras « FC-R ».

Les résultats observés sont dépendants des facteurs pronostiques initiaux : dans le bras FC-R, la médiane de survie sans progression n'est pas atteinte en cas de profil *IGHV* muté alors qu'elle est de 33,1 mois en cas de profil non muté. Elle est plus courte chez les patients avec une délétion 17p13.1 (11,3 mois).⁸

Bendamustine et rituximab : une alternative au FC-R

- L'association bendamustine-rituximab (B-R) est efficace, sauf chez les patients avec une inactivation de *TP53*. Une étude de phase II a évalué chez 117 patients avec un âge médian de 64 ans (34-78) la tolérance de 6 cycles de B-R.⁸ Le taux de réponse globale est de 88 %, dont 23 % de réponse complète. La médiane de survie sans progression est pour l'ensemble de la cohorte de 33,8 mois ; elle est de seulement 7,8 mois chez les patients avec une délétion 17p et de 34 mois chez les patients avec un DFG supérieur (85 %) ou inférieur à 70 mL/min (25 %).
- L'association B-R est moins efficace mais mieux tolérée que FC-R. L'essai CLL10 a comparé chez les patients « *fit* »

et sans délétion 17p six cycles tous les 28 jours de FC-R (284 patients) et 6 cycles de B-R (280 patients).⁹ Les caractéristiques des patients sont différentes entre les deux bras, avec un nombre plus élevé de patients de plus de 70 ans (22 % *vs* 14 %) et de patients avec un profil *IGHV* non muté dans le bras B-R. La médiane de survie sans progression, critère de jugement principal de l'essai, est de 53,7 mois dans le bras FC-R et de 43,2 mois dans le bras B-R. Une neutropénie sévère (87,7 % *vs* 67,8 %, $p < 0,001$) et des infections sévères sont plus fréquentes dans le bras FC-R (39,8 % *vs* 25,4 %, $p = 0,001$) pendant la durée du traitement et jusqu'à 6 mois après, notamment chez les patients âgés.

PATIENTS « UNFIT » : AVEC DES COMORBIDITÉS ET NON ÉLIGIBLES À UN TRAITEMENT PAR LA FLUDARABINE

Association chlorambucil et rituximab ou obinutuzumab

L'essai CLL11 a comparé 6 cycles de chlorambucil (Chl) *per os* en monothérapie (118 patients) [0,5 mg/kg J1 et J15 de chaque cycle de 28 jours] à un traitement >>>

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

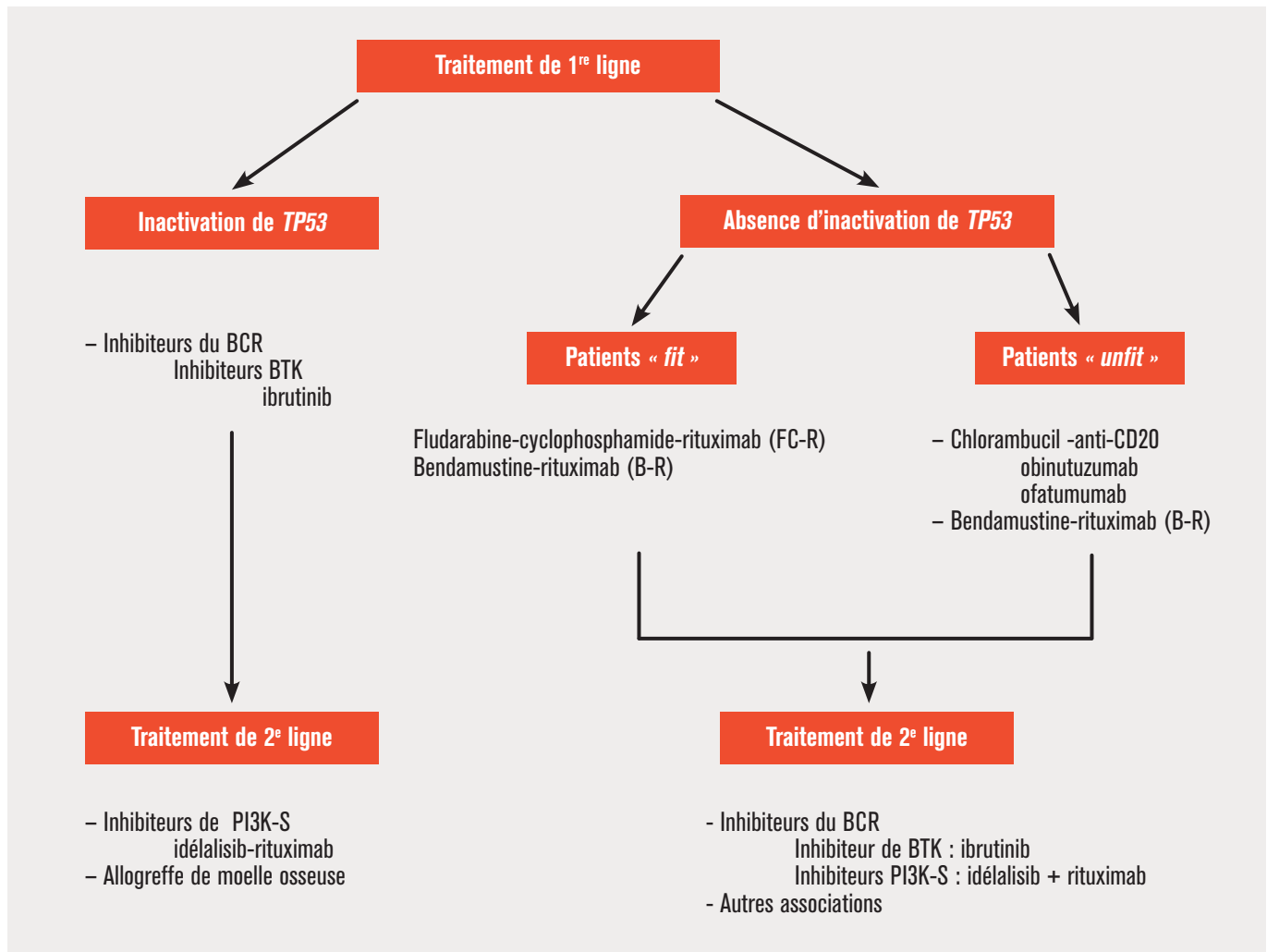


Figure. Traitement de la leucémie lymphoïde chronique. BCR : B-cell receptor ; BTK : Bruton's tyrosine kinase.

par chlorambucil associé à du rituximab IV (233 patients) [Chl-R] ou à de l'obinutuzumab (G) IV (238 patients) [Chl-G].¹⁰ L'âge médian des patients est de 73 ans et le CIRS médian est de 8.

- Le chlorambucil en monothérapie fait moins bien que lorsqu'il est associé au rituximab ou à l'obinutuzumab. Cet essai montre que, malgré la faible dose de chlorambucil utilisée (420 mg pour un poids de 70 kg), son utilisation en monothérapie n'est plus justifiée.

- L'association chlorambucil-obinutuzumab est supérieure à l'association chlorambucil-rituximab. La médiane de survie sans progression est de 11,1 mois avec chlorambucil seul, 16,3 mois avec Chl-R et 26,7 mois avec Chl-G. Le bénéfice de l'obinutuzumab associé au chlorambucil est identifié dans tous les sous-groupes analysés, à l'exception des patients ayant une délétion 17p.¹¹ Après un suivi médian de 39 mois, la médiane de survie sans progression est de 28,7 mois dans le bras Chl-G et de

15,7 mois dans le bras Chl-R. Il n'existe cependant pas de différence de survie globale entre les deux bras.¹²

Association chlorambucil et ofatumumab

L'étude COMPLEMENT-1 a comparé chez 447 patients six cycles de chlorambucil en monothérapie (10 mg/m², J1-J7) [226 patients] à l'association chlorambucil et ofatumumab (O) Chl-O (221 patients).¹³ L'âge médian des patients est de 69 ans (35-92) ; 72 % des patients ont au moins deux comorbidités et 48 % une clairance de la créatinine inférieure à 70 mL/min. Une délétion 17p est identifiée dans 6 % des cas.

- Le chlorambucil en monothérapie fait moins bien que lorsqu'il est associé à l'ofatumumab. La médiane de survie sans progression, objectif principal de l'essai, est de 22,4 mois dans le groupe Chl-O et de 13,1 mois dans le bras chlorambucil. La tolérance est un peu moins bonne dans le bras Chl-O. Les réactions liées à l'admi-

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

nistration de l'ofatumumab sont fréquentes (67 %), jamais fatales, et ont nécessité l'arrêt de l'ofatumumab dans 3 % des cas.

Association bendamustine et rituximab : une alternative

L'association bendamustine-rituximab a été comparée à l'association chlorambucil-rituximab dans l'étude non randomisée MABLE.¹⁴ En absence de rémission complète, 6 cycles supplémentaires de chlorambucil à la même dose sont donnés.

Le taux de réponse globale, objectif principal de l'étude, est identique dans les deux bras (91 % vs 86 % ; $p = 0,304$) mais le pourcentage de réponse complète est plus important dans le bras B-R (24 % vs 9 %). La médiane de survie sans progression est de 39,6 mois dans le bras B-R et de 29,9 mois dans le bras Chl-R, alors qu'il n'existe pas de différence de survie globale entre les deux bras.¹⁵

Ibrutinib : des indications ont été étendues aux patients avec une LLC devant être traitée en première ligne, non éligibles à un traitement par fludarabine

• L'ibrutinib en monothérapie. L'étude RESONATE 2TM a comparé chez 269 patients de plus de 65 ans l'ibrutinib (420 mg/j jusqu'à progression) au chlorambucil (0,5 mg/kg, J1 et J15 pendant 12 cycles).¹⁶ L'âge médian était de 73 ans, avec 70 % des patients de plus de 70 ans et 32 % des patients avaient un CIRS-G supérieur à 6. Le suivi médian est de 18,4 mois.

• L'ibrutinib est supérieur au chlorambucil. Évaluée par un comité indépendant, la survie sans progression est non atteinte dans le bras ibrutinib et de 18,9 mois dans le bras chlorambucil. La médiane de survie globale n'est atteinte dans aucun des bras. Le taux de réponse globale est de 86 % dans le bras ibrutinib et de 35 % dans le bras chlorambucil. Les effets secondaires observés avec l'ibrutinib sont précoces et habituels.¹⁶

• Des essais avec l'idélalisib et le rituximab ont été aussi réalisés¹⁷ en première ligne mais cette association en raison d'un risque accru de décès par infection n'a pas reçu d'autorisation en première ligne.

Le traitement par les inhibiteurs du BCR peut être associé à la persistance d'une lymphocytose (rémission partielle avec lymphocytose), qui ne modifie pas le pronostic¹⁸ et la possibilité de résistance.^{19, 20}

Patients avec inactivation de TP53 : délétion 17p13.1 et/ou mutations de TP53

COMPTE TENU DE L'ABSENCE D'EFFICACITÉ DU FC-R, LES INHIBITEURS DU BCR SONT INDIQUÉS EN PREMIÈRE LIGNE.

Les patients avec une délétion 17p13.1 et/ou des mutations de TP53 traités par immuno-chimiothérapie ont un pronostic réservé : la survie sans progression est de

11,3 mois avec FC-R. De nouvelles stratégies doivent être développées chez ces patients.

• Ibrutinib. Il a été évalué chez 51 patients (délétion 17p chez 47 patients, anomalies de TP53 chez 4 patients), dont 35 patients non antérieurement traités et 16 patients avec une LLC en rechute ou réfractaire : 92 % des patients (44/48) ont eu une réponse objective, avec 50 % de rémission partielle et 42 % de rémission partielle avec persistance de lymphocytose. Chez les 33 patients en 1^{re} ligne, le taux de réponse globale est de 97 % (32/33 patients) avec 55 % de rémission partielle et 42 % de rémission partielle avec persistance d'une lymphocytose.²¹

L'étude RESONATE 17 chez 144 patients avec une délétion 17p a confirmé après un suivi médian de 11,5 mois une réponse globale déterminée par les investigateurs de 83 %, dont 17 % de rémission partielle avec persistance d'une lymphocytose.²² La médiane de survie sans progression et celle de survie globale ne sont pas atteintes dans cet essai. L'analyse par sous-groupes ne permet pas de dégager de facteur pronostique additionnel.²³

• Association idélalisib et rituximab. Elle a son autorisation dans cette indication. La prévention des infections doit être réalisée.

Traitement des patients en rechute ou réfractaires

Outre les facteurs de risque déjà décrits, le délai entre la fin du traitement initial et la rechute est un facteur déterminant dans le choix du traitement de la rechute.

Association bendamustine et rituximab, sauf chez les patients avec une inactivation de TP53

Le traitement par bendamustine-rituximab a été évalué chez 78 patients, avec un âge médian de 66,5 ans (42-86) [bendamustine à la dose de 70 mg/m², J1 et J2]. L'ORR est de 59 % pour l'ensemble de la cohorte, avec 9 % de rémission complète. Il est seulement de 7,1 % chez les patients avec une délétion 17p. La durée médiane de réponse est de 15,9 mois. La médiane de survie sans progression est de 15,2 mois et la survie globale de 33,9 mois.²⁴

Les inhibiteurs du BCR : très efficaces

• L'ibrutinib en monothérapie fait mieux que l'ofatumumab. L'étude RESONATE a comparé l'ofatumumab en monothérapie (196 patients) à l'ibrutinib (195 patients).²⁵ Après un suivi médian de 9,4 mois, la survie sans progression, objectif principal de l'étude, n'est pas atteinte dans le bras ibrutinib ; elle est de 8,1 mois dans le bras ofatumumab. À 6 mois, elle est respectivement de 88 % et 65 %. La présence d'une délétion 17p13.1 n'intervient pas sur l'efficacité dans le bras ibrutinib. La survie globale est meilleure dans le bras ibrutinib avec un risque de décès réduit de 57 %, quel que soit le groupe de patients étudiés.

• L'association idélalisib et rituximab fait mieux que l'ofatumumab. Une étude²⁶ a comparé chez 220 patients

>>>

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

(âge médian de 71 ans) « *unfit* » (CIRS médian de 8), de haut risque (profil non muté : 80 %) et antérieurement traités (médiane de traitement antérieur de 3) un traitement par idélalisib (150 mg deux fois par jour) et rituximab à rituximab et placebo. L'analyse intérimaire a démontré la supériorité de l'association idélalisib-rituximab ; la survie sans progression (critère de jugement principal) est non atteinte dans le bras idélalisib et rituximab comparé à 5,8 mois dans le bras rituximab et placebo. À 24 mois, elle est de 93 % (bras idélalisib-rituximab) et de 46 % (bras rituximab-placebo). À 12 mois, la survie globale est respectivement de 92 % et 80 %. Les effets bénéfiques de l'association idélalisib-rituximab sont aussi observés en cas de délétion 17p ou anomalies de *TP53*.

D'autres associations évaluées mais non utilisées en pratique usuelle

Il s'agit des associations bendamustine-rituximab plus ibrutinib²⁷ ou idélalisib.²⁸ Dans les deux cas, l'efficacité de l'ajout d'un inhibiteur du BCR était significativement supérieure à celle des bras placebo.

DES MODIFICATIONS THÉRAPEUTIQUES CONSIDÉRABLES

En conclusion, le traitement de la LLC s'est considérablement modifié ces dernières années. La place du médecin dans la surveillance des traitements reste essentielle. La LLC doit être traitée en cas de maladie active. Des modifications rapides de la lymphocytose peuvent être observées avec les inhibiteurs du BCR et ne doivent pas être considérées comme un critère de gravité. La survenue d'une résistance doit être dépistée. Le choix entre inhibiteurs d'ibrutinib et idélalisib dépend du profil du patient et du risque de survenue des effets secondaires ; précoces et troubles cardiaques à type d'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire ou hémorragies avec les inhibiteurs de BTK, plus retardés avec les inhibiteurs de la PI3K-delta à type de pneumopathies interstitielles ou de diarrhée. Ces données vont être aussi modifiées dans un avenir proche par l'arrivée d'une autre classe de médicaments et notamment les inhibiteurs de BCL2, venetoclax ; les premiers résultats montrent une très grande efficacité et les stratégies thérapeutiques présentes peuvent être remises en cause très rapidement. 📌

RÉSUMÉ INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DANS LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la plus fréquente des leucémies dans les pays occidentaux, alors qu'elle est rare en Asie. Elle est définie par la présence de plus de 5 G/L de lymphocytes B clonaux. Si son évolution est très hétérogène, le traitement des formes actives de la maladie, stades A et B progressifs et stade C de la classification de Binet, a bénéficié ces dernières années de progrès considérables. Nous envisagerons dans cet article le traitement de la LLC en première ligne et celui des patients en rechute ou réfractaires, avec ou sans inactivation de *TP53* : délétion 17p et/ou mutations du gène *TP53*. Nous discuterons la place de l'immuno-chimiothérapie, notamment le choix de l'anticorps monoclonal anti-CD20 : rituximab, ofatumumab ou obinutuzumab. Pour les inhibiteurs du BCR, nous nous limiterons aux molécules validées qui ont obtenu

leur autorisation de mise sur le marché : inhibiteurs de la *Bruton's tyrosine kinase* (BTK), ibrutinib et de la phosphatidylinositol 3-kinase delta, idélalisib. Compte tenu de son impact, la recherche d'une inactivation de *TP53* doit être réalisée avant chaque ligne thérapeutique, sa présence modifiant les stratégies thérapeutiques. Les traitements, s'ils sont bien codifiés, doivent tenir compte des effets secondaires, dont la prise en charge est parfois complexe.

SUMMARY THERAPEUTIC INDICATIONS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common leukemia in Western countries, while it is rare in Asia. It is defined by the presence of more than 5 G/L of B cell clonal. If its evolution is very heterogeneous, the treatment required in the active forms of the disease, progressive stages A and B and stage C of the classification

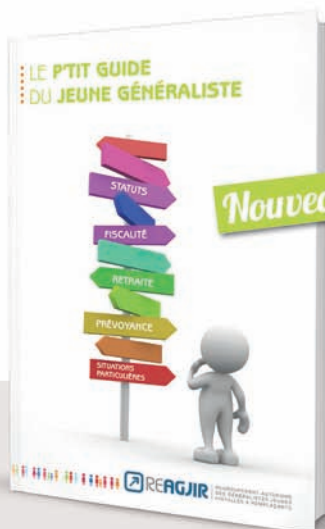
of Binet, benefited in recent years of considerable progress. We consider in this paper the treatment of CLL front line and in patients with relapsed or refractory (R/R), with or without inactivation of *TP53*: deletion or del(17p) and/or mutations of the *TP53* gene. We will discuss the place of immunochemotherapy, including the choice of anti-CD20 monoclonal antibodies: rituximab, ofatumumab or obinutuzumab. For BCR inhibitors, we will limit to the most mature drugs that have obtained marketing authorization: inhibitors of Bruton tyrosine kinase (BTK) ibrutinib and phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) delta, idelalisib. Given its impact, research inactivation of *TP53* should be performed before each line of therapy, its presence modifying therapeutic strategies. The treatments, if properly codified, must consider the often little known side effects, whose management is complex.

RÉFÉRENCES

- Monnerneau A, Remontet L, Mayandié M, et al. Estimation nationale de l'incidence et des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2013. www.invs.santepubliquefrance.fr ou <http://bit.ly/2dRc5T>
- Monnerneau A, Uhry Z, Bossard N, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine : 1989 – 2013. Étude à partir des registres des cancers du réseau Franciim. Partie 2. Hémopathies Malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2016. www.invs.santepubliquefrance.fr ou <http://bit.ly/2dIFNNS>
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-56.
- Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198-206.
- Schnaiter A, Stilgenbauer S. 17p deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27:289-301.
- Wedding U, Röhrig B, Klippstein A, Pientka L, Höffken K. Age, severe comorbidity and functional impairment independently contribute to poor survival in cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007;133:945-50.
- Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al.; International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164-74.
- Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016;127:208-15.
- Eichhorst B, Fink AM, Busch R, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) shows superior efficacy in comparison to bendamustine (B)

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

- and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): final analysis of an international, randomized study of the german cli study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco 2014: abstract 19.
10. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 2014;370:1101-10.
 11. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: Updated results of the CLL11 study. Leukemia 2015;29:1602-4.
 12. Goede V, Fischer K, Bosch F, et al. Updated survival analysis from the CLL11 study: obinutuzumab versus rituximab in chemoimmunotherapy-treated patients with chronic lymphocytic leukemia. 57th ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando 2015: abstract 1733.
 13. Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. Lancet 2015; 385:1873-83.
 14. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2012;30:3209-16.
 15. Michallet AS, Aktan M, Schuh A, et al. Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for the treatment of chronic lymphocytic leukemia: primary results from the randomized phase IIIb MABLE study. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia, Sydney 2015.
 16. Burger JA, Tedeschi A, Barr, et al. RESONATE-2 Investigators. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2015;373:2425-37.
 17. O'Brien SM, Lamanna N, Kipps TJ, et al. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2015;126:2686-94.
 18. Woyach JA, Smucker K, Smith LL, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. Blood 2014;123:1810-7.
 19. Furman RR, Cheng S, Lu P, Setty M, et al. Ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2014;370:2352-4.
 20. Woyach JA, Furman RR, Liu TM, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. N Engl J Med 2014;370:2286-94.
 21. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol 2014;16:169-76.
 22. O'Brien S, Jones J, Coutre S, et al. Efficacy and Safety of Ibrutinib in Patients with Relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic leukemia with 17p deletion: Results from the phase II RESONATE™-17 Trial. 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco 2014:abstract 327.
 23. Stilgenbauer S, Jones JA, Coutre S, et al. Outcome of ibrutinib treatment by baseline genetic features in patients with relapsed or refractory CLL/SLL with del17p in the RESONATE-17 study. 57th ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando 2015:abstract 833.
 24. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2011;29:3559-66.
 25. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. RESONATE ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 2014;371:213-23.
 26. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2014;370:997-1007.
 27. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. HELIOS investigators. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet Oncol 2016;17:200-11.
 28. Zelenetz AD, Robak T, Coiffier B et al. Idelalisib plus bendamustine and rituximab (BR) is superior to BR alone in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase 3 randomized double-blind placebo-controlled study. 57th ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando 2015:LBA-5.



Remplacements, comptabilité, grossesse, quels écueils éviter ?
Le guide pour s'y retrouver !

Dans un format court et pratique (100 pages),
ce petit guide répond à toutes vos questions !

Réalisé par ReAGJIR, regroupement des médecins généralistes remplaçants (et jeunes installés),
installés depuis moins de cinq ans, ainsi que les chefs de clinique, tous médecins généralistes.

la librairie de
larevuedupraticien.fr

20€
Frais de livraison inclus



Livraison
dans le monde
entier



Les frais de port à 5 €
seulement (valable uniquement
avec ce coupon et déjà inclus dans
les tarifs indiqués sur cet encart)



Lu et
sélectionné par
La Revue du Praticien